

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. November 2001 (29.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/90137 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07J 41/00 (74) Anwalt: CRAMER, Eva-Maria; Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05237 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LS, MA, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
9. Mai 2001 (09.05.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) Angaben zur Priorität:
00110887.7 23. Mai 2000 (23.05.2000) EP
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRAWE, Detlef [DE/DE]; Am Kötschauer Weg 10, 99510 Kleinromstedt (DE). HÖSEL, Peter [DE/DE]; Scheidler Strasse 11, 07745 Jena (DE). MÜLLER, Uwe [DE/DE]; Bürgergarten 17, 07745 Jena (DE). WINTER, Gabriele [DE/DE]; Stieleichenstrasse 15, 16567 Schönfliess (DE).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL SOLID BODY FORMS OF MESOPROGESTIN 11 β -[4E-(HYDROXYIMINOMETHYL)-PHENYL]-17 α -METHOXYMETHYL-17 β -METHOXY-ESTRA-4,9-DIEN-3-ONE

(54) Bezeichnung: NEUE FESTKÖRPERFORMEN DES MESOPROGESTINS 11 β -[4E-(HYDROXYIMINOMETHYL)-PHE-NYL]-17 α -METHOXYMETHYL-17 β -METHOXY-ESTRA-4,9-DIEN-3-ON

(57) Abstract: The invention relates to novel solid body forms of mesoprogesterin 11 β -[4E-(hydroxyiminomethyl)-phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-one (oxime J 867), particularly a highly pure and stable amorphous or highly crystalline form (anhydrate/anhydrous) of compound J 867. The invention also relates to methods for producing said novel solid body forms and to the use thereof in pharmaceutical compositions. The novel solid body forms are characterized by exhibiting a high degree of stability. The solid body forms of oxime J 867 can, in particular, be used in the area of fertility control and in hormone replacement therapy.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Festkörperformen des Mesoprogesterins 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on (Oxim J 867), insbesondere eine hochreine und stabile amorphe bzw. hochkristalline Form (Ansolvat/Anhydrat) der Verbindung J 867, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen. Die neuen Festkörperformen zeichnen sich insbesondere durch eine hohe Stabilität aus. Die Festkörperformen des Oxims J 867 können insbesondere in der Fertilitätskontrolle und der Hormon-Ersatz-Therapie verwendet werden.

WO 01/90137 A2

Neue Festkörperformen des Mesoprogestins 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)-phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Festkörperformen des Mesoprogestins 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on (Oxim J 867), insbesondere eine hochreine und stabile amorphe bzw. hochkristalline Form (Ansolvat/Anhydrat) der
10 Verbindung J 867, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen.

11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on ist beispielsweise aus EP-A-0 648 778 bzw. DE-A-43
15 32 283 bekannt. Die dort nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Isopropanol erhaltene Form schmilzt bei 113 °C. Bei der beschriebenen Kristallform handelt es sich um ein Isopropanol-Solvat mit 14% Isopropanol (siehe XRPD: Tabelle 2/Figur 4d). Kennzeichnend für das Oxim ist seine starke Tendenz aus Lösungsmitteln als Solvat auszukristallisieren. Die Solvatform aber ist für pharmazeutische Anwendungen
20 wenig geeignet. Die Lösungsmittelbindung an die Substanz ist sehr fest und wird erst bei höheren Temperaturen gelöst. Die Oxim-Solvate spalten im allgemeinen erst oberhalb 100°C das Lösemittel vollständig ab. Dabei entstehen je nach Heizrate inhomogene amorph-kristalline
25 Mischformen.

Die Reinigung des Oxims von Nebenprodukten der Oximierungsreaktion (Dioxime, Z-Oxim) erfolgt durch aufwendige Säulenchromatographie mit Toluol/Acetongradienten. Eine Reinigung durch Kristallisationsverfahren
30 wird durch die allgemein schlechten Löslichkeiten in den dafür in Frage kommenden Lösungsmitteln erschwert. Einschränkend kommt hinzu, daß bei höheren Temperaturen in Lösung eine Isomerisierung des E-Isomeren der Verbindung zum Z-Isomeren auftritt.

Aufgabe der Erfindung ist daher durch ein geeignetes Verfahren die aufwendige Säulenchromatographie zu ersetzen und eine homogene, lösungsmittelfreie und stabile feste Form mit guten pharmazeutischen Eigenschaften bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird gelöst durch amorphes 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on, das dadurch gekennzeichnet ist, daß keine kristallinen Reflexe im Röntgen-Pulverdiffraktogramm (XRPD; Figur 1a/b) zu sehen sind, bzw. dessen Modifikation durch das in Figur 2 dargestellte IR-Spektrum gekennzeichnet ist.

Des weiteren wird diese Aufgabe gelöst durch hochkristallines 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on-An-solvat. Die Kristallform des An-solvats ist durch das in Figur 1c dargestellte Röntgen-Pulverdiffraktogramm bzw. durch das in Figur 3 dargestellte IR-Spektrum charakterisiert.

Kristalline Solvate von 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on können mittels einem Verfahren hergestellt werden, umfassend die folgenden Schritte:

- a) Herstellung eines Solvats von 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on und Auflösen des Solvats oberhalb der Sättigungslöslichkeit in einem Lösungsmittel, insbesondere Toluol, das unterschiedlich vom Solvat-Lösungsmittel ist und in welchem die Solvat-Kristallstruktur instabil ist,
- b) gegebenenfalls Zugabe eines weiteren Lösungsmittels als Rekristallisations-Inhibitor, insbesondere Methanol oder Essigester, und
- c) Zugabe eines Solvatbildner-Lösungsmittels, insbesondere Ethanol, Aceton und Methyl-tert.-butylether (MtBE) und Kristallisieren des Solvats.

Die kristallinen Solvate von 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on, nämlich das Methyl-tert.-butylether-Solvat, das Aceton-Solvat und das Ethanol-Solvat, wobei
5 die hochkristallinen Formen durch die in Figur 4a/b/c und Tabelle 2 dargestellten Röntgen-Pulverdiffraktogramme gekennzeichnet sind, sind neu und stellen Zwischenstufen auf dem Weg zum amorphen 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on bzw. zum hochkristallinen 11 β -[4E-(Hydroxy-
10 iminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on-Ansolvat dar.

Durch Trocknen der vorstehend erhaltenen, kristallinen Solvate von 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-
15 estra-4,9-dien-3-on, insbesondere durch thermische Desolvatisierung vorzugsweise unter Vakuum und mit einer Heizrate im Produkt von mindestens 0,5°C/min oder aus einer Lösung des Solvats durch Sprühtrocknung (XRPD; Figur 1) unterhalb des Glasübergangspunktes der amorphen Struktur wird dann die amorphe Form von 11 β -[4E-(Hydroxy-
20 iminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on gewonnen. Die hochkristalline Form des 11 β -[4E-(Hydroxyimino-methyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-ons kann durch Erwärmen der Solvat- bzw. der amorphen Festkörperform, gegebenenfalls in wässriger Suspension, erzeugt werden.
25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen, insbesondere feste pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend das vorstehend beschriebene amorphe und/oder hochkristalline 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on, in Kombination mit einem
30 pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Verdünnungsmittel.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch

technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in an sich bekannter Weise hergestellt.

- 5 Unter dem Begriff „hochkristallin“ wird erfindungsgemäß ein Zustand verstanden, aus dem heraus keine weitere meßbare Zunahme der Kristallinität (XRPD, DSC) durch Bedingungen festgestellt werden kann, welche die Rekristallisation der amorphen Struktur begünstigen, wie z.B. langanhaltendes Kochen der suspendierten Substanz in Wasser. Der
10 hochkristalline Zustand ist dadurch charakterisiert, daß im DSC bei langsamer Heizrate (1K/min) kein exothermer Rekristallisationspeak zwischen 110°C und 160°C detektiert werden kann. Es existiert ausschließlich der endotherme Schmelzpeak bei 194,7°C ± 2K (Heizrate 5K/min).

15

In den Figuren 1a bis c sind die Röntgen-Pulverdiffraktogramme von amorphem 11β-[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17α-methoxymethyl-17β-methoxy-estra-4,9-dien-3-on bzw. hochkristallinem 11β-[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17α-methoxymethyl-17β-methoxy-estra-
20 4,9-dien-3-on-Ansolvat (vgl. Tabelle 1) dargestellt.

In den Figuren 2 und 3 sind IR-Spektren von amorphem 11β-[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17α-methoxymethyl-17β-methoxy-estra-4,9-dien-3-on bzw. hoch-kristallinem 11β-[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17α-methoxymethyl-17β-methoxy-estra-4,9-dien-3-on-
25 Ansolvat dargestellt.

In Figur 4 (Tabelle 2) sind Röntgen-Pulverdiffraktogramme des Methyl-tert.-butylether-Solvats, des Aceton-Solvats, des Ethanol-Solvats und des Isopropanol-Solvats (vgl. Tabelle 2) von 11β-[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17α-methoxymethyl-17β-methoxy-estra-4,9-dien-3-on
30 dargestellt.

In Figur 5 ist ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm von amorphem 11β-[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17α-methoxymethyl-17β-methoxy-estra-

4,9-dien-3-on zum Zeitpunkt 0 (Start), nach 12 Monaten bei 25 °C und nach 12 Monaten bei 40 °C dargestellt.

In Figur 6 ist die Löslichkeit von hochkristallinem 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on-Ansolvat bzw. amorphem 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on in Wasser mit und ohne Tensid gezeigt.

10 Tabelle 1: XRPD-Daten des hochkristallinen Oxims J867 - d-Werte(d_{obs}), relative Intensitäten (I_{obs}) und hkl-Werte der stärksten Peaks

| d_{obs} [Å] | I_{obs} | h k l | d_{obs} [Å] | I_{obs} | h k l |
|---------------|-----------|--------|---------------|-----------|--------|
| 10,73 | 40,0 | 1 1 0 | 4,15 | 6,1 | 0 2 2 |
| 8,88 | 7,6 | 1 0 1 | 4,08 | 30,5 | 1 3 1* |
| 8,53 | 33,9 | 2 0 0 | 4,03 | 47,0 | 4 1 0 |
| 7,46 | 80,5 | 1 1 1 | 3,79 | 8,8 | 1 2 2 |
| 6,88 | 11,7 | 0 2 0 | 3,70 | 13,0 | 4 1 1 |
| 6,59 | 8,1 | 2 0 1 | 3,44 | 12,2 | 3 1 2 |
| 6,38 | 6,8 | 1 2 0 | 3,36 | 18,8 | 0 3 2 |
| 5,95 | 3,4 | 2 1 1 | 3,30 | 5,9 | 0 1 3 |
| 5,44 | 100,0 | 1 2 1 | 3,21 | 10,9 | 4 0 2 |
| 5,26 | 55,2 | 3 1 0 | 3,16 | 11,8 | 4 1 2 |
| 5,20 | 11,3 | 0 0 2 | 3,13 | 4,7 | 5 1 1 |
| 4,97 | 47,1 | 1 0 2 | 3,05 | 4,6 | 4 3 0 |
| 4,86 | 36,5 | 0 1 2 | 2,97 | 5,8 | 2 4 1 |
| 4,76 | 5,9 | 2 2 1 | 2,89 | 2,9 | 4 2 2 |
| 4,68 | 65,9 | 1 1 2 | 2,85 | 7,6 | 3 1 3 |
| 4,44 | 27,4 | 2 0 2* | 2,83 | 4,1 | 5 0 2 |
| | | 1 3 0 | | | 1 4 2 |
| 4,27 | 12,9 | 4 0 0 | 2,69 | 9,7 | 4 0 3* |
| | | | | | 6 1 1 |

* Beide hkl-Werte sind möglich, da die Peak-Trennung begrenzt ist auf 2
 $\Theta = 0,08^\circ$ (angulare Auflösung des Detektors).

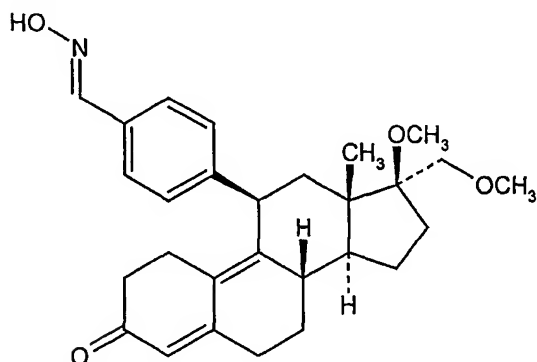
5

Tabelle 2: XRPD-Daten der Solvate des Oxims J867 - d-Werte (d_{obs})
 and relative Intensitäten (I_{obs}) der stärksten Peaks

| Ethanol-Solvat | | Methyl tert.- butyl ether- Sol- vat | | Aceton- Solvat | | Isopropanol- Solvat | |
|----------------------|------------------|---|------------------|----------------------|------------------|------------------------|------------------|
| d_{obs} [Å] | I_{obs} | d_{obs} [Å] | I_{obs} | d_{obs} [Å] | I_{obs} | d_{obs} [Å] | I_{obs} |
| 13,22 | 19,3 | 14,47 | 13,7 | 10,24 | 42,1 | 13,42 | 52,1 |
| 10,27 | 44,4 | 9,86 | 43,9 | 9,58 | 22,8 | 10,34 | 17,8 |
| 9,44 | 100,0 | 9,67 | 18,3 | 7,21 | 5,9 | 9,61 | 51,3 |
| 7,39 | 8,9 | 8,36 | 6,6 | 6,81 | 3,3 | 7,48 | 21,4 |
| 6,64 | 16,6 | 7,10 | 81,7 | 6,68 | 2,0 | 7,33 | 15,6 |
| 6,17 | 39,6 | 6,53 | 22,6 | 5,99 | 3,2 | 6,76 | 36,4 |
| 6,03 | 34,4 | 5,94 | 20,5 | 5,94 | 5,0 | 6,28 | 80,2 |
| 5,21 | 35,6 | 5,82 | 19,5 | 5,32 | 3,2 | 6,13 | 45 |
| 5,06 | 68,7 | 5,24 | 32,3 | 5,14 | 100,0 | 5,29 | 51,6 |
| 4,67 | 72,3 | 5,14 | 42,5 | 5,05 | 6,8 | 5,14 | 69,1 |
| 4,59 | 40,8 | 5,04 | 100,0 | 4,79 | 5,8 | 4,77 | 100,0 |
| 4,54 | 30,3 | 4,92 | 5,6 | 4,70 | 3,3 | 4,69 | 94,4 |
| 4,48 | 6,3 | 4,67 | 42,9 | 4,63 | 51,7 | 4,60 | 22,1 |
| 4,42 | 30,0 | 4,60 | 42,6 | 4,59 | 26,0 | 4,49 | 31,5 |
| 4,17 | 33,5 | 4,52 | 38,5 | 4,53 | 14,3 | 4,23 | 39,7 |
| 4,02 | 25,8 | 4,44 | 9,7 | 4,44 | 11,3 | 4,08 | 38,3 |
| 3,91 | 6,9 | 4,38 | 1,7 | 4,32 | 3,6 | 3,97 | 14,9 |
| 3,78 | 12,5 | 4,16 | 28,8 | 4,25 | 12,6 | 3,82 | 23,8 |
| 3,70 | 4,5 | 4,02 | 9,2 | 4,06 | 4,7 | 3,73 | 11,6 |
| 3,59 | 7,8 | 3,88 | 15,9 | 3,65 | 2,7 | 3,62 | 37,1 |
| 3,57 | 13,3 | 3,66 | 5,0 | 3,63 | 2,1 | 3,59 | 22,4 |
| 3,54 | 7,0 | 3,63 | 5,4 | 3,40 | 14,6 | 3,41 | 35,0 |
| 3,50 | 4,2 | 3,59 | 9,6 | 3,34 | 3,5 | 3,39 | 35,9 |
| 3,38 | 10,0 | 3,42 | 20,5 | 3,30 | 2,1 | 3,36 | 37,61 |
| 3,35 | 23,9 | 3,32 | 7,8 | 3,25 | 4,8 | 3,26 | 11,8 |
| 3,32 | 12,5 | 3,29 | 5,5 | 3,20 | 5,0 | 3,2 | 14,0 |
| 3,30 | 12,7 | 3,23 | 6,4 | 3,16 | 2,0 | 3,07 | 16,4 |
| 3,21 | 6,3 | 3,17 | 14,5 | 3,00 | 3,4 | 3 | 13,6 |
| 3,15 | 10,7 | 3,07 | 12,2 | 2,86 | 2,1 | 2,47 | 12,65 |
| 3,02 | 4,9 | 2,87 | 5,6 | 2,85 | 2,2 | 2,23 | 10,6 |

| | | | | | | | |
|------|------|------|-----|------|-----|--|--|
| 2,98 | 3,7 | 2,83 | 4,6 | 2,81 | 2,2 | | |
| 2,95 | 10,6 | | | 2,59 | 2,4 | | |

Die Erfindung betrifft eine neue hochreine und stabile amorphe bzw.
 5 hochkristalline Form des Mesoprogestins 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on (J 867):



und Solvat-Formen von J867, die Zwischenprodukte zur Herstellung der
 10 amorphen bzw. der hochkristallinen Form darstellen. Als Problem bei der Herstellung der amorphen bzw. hochkristallinen Form hat sich erwiesen, daß die Substanz im Stadium der Desolvatisierung ein amorphes Zwischenstadium durchläuft, aus dem je nach Heizrate, Endtemperatur und Trocknungsdauer mehr oder weniger vollständig die Ansolvat/Anhydrat-
 15 Form rekristallisiert. Der Grad der Kristallinität ist jedoch schwer zu steuern, so daß inhomogene Mischformen aus amorphen und kristallinen Anteilen entstehen. Außerdem führt die thermische Belastung der zur Z-Isomerisierung und Oxim-Spaltung neigenden chemischen Struktur zu einer Verschlechterung der Reinheit.

20

Die Herstellung der für die feste Endform des Oxims geeigneten Solvat-
 form kann erfindungsgemäß mit der Abtrennung des Z-Isomeren und der Dioxime verbunden werden. Durch eine gezielte Ausnutzung der thermodynamischen Instabilität geeigneter Solvate, vorzugsweise des Solvats
 25 des Methyl-tert.-butylethers (MTBE), in einer dafür geeigneten Lösemit

telumgebung, ist eine vollständige Auflösung des Solvatgitters weit oberhalb der Löslichkeitsgrenze und schon in der Nähe der Raumtemperatur möglich. Im Kontakt mit Toluol im Massenverhältnis von 1:2 bis

5 1:1 löst sich die Kristallform des MTBE-Solvats, trotz der nur geringen Löslichkeit in Toluol von nur 3,3 Gew%, schon bei 20-35°C schnell und vollständig auf. Es erfolgt ein sogenanntes kaltes Schmelzen. Dieser Zustand kann durch Zugabe geeigneter Lösungsmittel als Rekristallisations-Inhibitoren für technische Anwendungen stabilgehalten werden. So

10 kann der Übersättigungszustand in toluenischer Lösung durch Zugabe von nur 5 Vol.-% Methanol für Stunden stabilisiert werden. Anschließend wird durch Zugabe des Solvatbildner-Lösungsmittels (MTBE) in geeigneter Konzentration (z.B. 100 - 130 Vol.-% MTBE, bezogen auf eingesetztes Toluol) das Solvatgitter wieder aufgebaut, wobei die Verunrei-

15 nigungen größtenteils in Lösung bleiben.

Durch ein besonders schnelles Trocknungsverfahren, vorzugsweise Sprühtrocknung, unterhalb des Glasübergangspunktes direkt aus der Lösung des Oxim-Solvates J867 in einem organischen Lösungsmittel, vor-

20 zugsweise Ethanol, kann eine stabile, vollständig amorphe, lösungsmittelfreie Struktur gewonnen werden. Hierzu wird in Ethanol zu 3 bis 13 Gew.-% gelöstes Oxim über ein geeignetes Zerstäubungsaggregat (Zweistoffdüse oder Zentrifugalzerstäuber) in heißem Stickstoff versprüht und in extrem kurzer Zeit zu amorphen, mikrofeinen Partikeln getrocknet.

25 Die Eintrittstemperatur des Stickstoffs beträgt dabei 120°C bis 200°C, vorzugsweise 150°C-180°C. Das Verhältnis Oximlösung zu Trocknungsgas sollte dabei 0,01 bis 0,3 kg Lösung /m³ N₂, vorzugsweise 0,08 bis 0,12 kg Lösung /m³ N₂, betragen. Der Trocknungsprozeß wird so gesteuert, daß im Trocknerausgang eine Temperatur von 55°C

30 bis 95°C, vorzugsweise 75 bis 85°C, eingestellt wird. Diese Temperatur liegt deutlich unter der Glasübergangstemperatur des amorphen Oxims (105°C), wo die Substanz eine gel/glasartige Konsistenz annimmt und oberhalb derer eine mehr oder weniger schnelle bzw. spontane Rekristallisation stattfinden kann.

Durch Anwendung der Sprühtrocknung wird eine lösungsmittelfreie, homogene und mikrofeine Festkörperform von Oxim J 867 in einem Verfahrensschritt erhalten.

- 5 Der Vorteil der Verwendung der erfindungsgemäßen amorphen Form von Oxim J867 zur Herstellung von Arzneimitteln liegt darin, daß diese amorphe Struktur neben den guten Löslichkeitseigenschaften überraschenderweise eine sehr gute Lagerstabilität aufweist. Auch nach 12
10 Monaten im accelerated ICH-Stability-Test (40°C, 75% relative Feuchtigkeit) zeigt die amorphe Struktur keine Anzeichen einer Rekristallisation und/oder chemischen Zersetzung (siehe Figur 5). Auch während der pharmazeutischen Verarbeitung (Feuchtgranulierung, Tablettierung) bleibt die physikalische Struktur des Oxims stabil. Das heißt, eine Umwandlung der amorphen in die hochkristalline Form bzw. eine E/Z-
15 Isomerisierung tritt nicht auf. Durch die Stabilität werden negative Einflüsse derartiger Umwandlungen auf die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes vermieden.

- Bezüglich der Lagerstabilität gilt sinngemäß das gleiche für die Verwendung der erfindungsgemäßen hochkristallinen Form des Oxims J 867,
20 wobei erwartungsgemäß die chemische Stabilität besonders unter Streß (hohe Temperaturen und Feuchtigkeiten) höher als die der amorphen Form ist.

- Des weiteren besitzt die amorphe Form hervorragende Löslichkeitseigenschaften. So ist die Sättigungslöslichkeit in Wasser als auch in Tensid-
25 lösung (0,25 %-iges Natriumlaurylsulfat) etwa 7 bis 8 mal höher als die der hochkristallinen Form, wobei dieses hohe Übersättigungsniveau für mehrere Stunden, wie im Falle von Wasser für über 24 h stabil bleibt (siehe Figur 6).

30

Die Herstellung der hochkristallinen Form kann ausgehend von einer der Solvatformen des Oxims J867 erfolgen. Die Solvatform kann hierzu in Wasser bei einer Temperatur von 50 bis 100 °C suspendiert werden, dabei spaltet sich schon weit unterhalb der Desolvatisierungstemperatur

der trockenen Solvatform das Lösungsmittel ab. Im Fall des MTBE-Solvates führt bereits eine nur kurzzeitige Behandlung (10 bis 30 min) mit Wasser bei einer Temperatur von 65 bis 75°C zur vollständigen Umwandlung in die hochkristalline Form.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren, insbesondere der thermischen Desolvatisierung ist es grundsätzlich möglich, je nach Prozeßbedingungen amorph-kristalline Mischformen zu erzeugen, die jedoch nicht reproduzierbar erhältlich und für die Entwicklung eines validierten Herstellungsverfahrens für die Qualitätskontrolle, für die pharmazeutische Weiterverarbeitung und für die Zulassung erhebliche Probleme darstellen können.

Das Oxim J867 ist gemäß EP-A-0 648 778 bzw. DE-A-43 32 283 eine antigestagen wirkende Substanz, die bei gleicher Aktivität wie RU 486 (Mifepriston) am Progesteron-Rezeptor eine im Vergleich mit RU 8486 deutlich reduzierte antiglucocortikoide Aktivität besitzt.

In den US-Anmeldungen Nr. 09/386,141, 09/386,140 und 09/386,133 wird das Oxim J 867 als Mesoprogesterin bezeichnet. Mesoprogesterine sind hierbei als Verbindungen definiert, die in vivo sowohl agonistische als auch antagonistische Aktivität am Progesteron-Rezeptor (PR) aufweisen. Entsprechende funktionale Zustände können mit Gestagen und Antigestagen nicht erreicht werden.

Das Oxim J 867 eignet sich insbesondere für folgende Verwendungen:

a) Das Oxim J 867 kann gemäß US-Anmeldung Nr. 09/386,133, gegebenenfalls zusammen mit einem Estrogen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur weiblichen Kontrazeption verwendet werden.

b) Das Oxim J867 kann gemäß US-Anmeldung Nr. 09/386,141 zur Behandlung und Verhinderung von benignen hormonabhängigen gynäkologischen Störungen; wie

- zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, wie Endometriose, uterinen Fibroiden, postoperativen peritonealen Adhäsionen, dysfunktionaler Blutung (Metrorrhagie, Menorrhagie) and Dysmenorrhöe;

- zur Verhinderung von gynäkologischen Störungen; wie postoperativen, peritonealen Adhäsionen, dysfunktionaler Uterusblutung (Metrorrhagie, Menorrhagie) und Dysmenorrhöe, verwendet werden. Die tägliche Dosis
5 des Mesoprogestins beträgt 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise 5,0 bis 50 mg und am stärksten bevorzugt 10 bis 25 mg.

c) Das Oxim J867 kann gemäß US-Anmeldung Nr. 09/386,140 ebenso als pharmazeutischer Bestandteil zur Herstellung eines Arzneimittels
gegebenenfalls zusammen mit einem Estrogen in der Hormon-
10 Replacement-Therapy (HRT) und zur Behandlung von Hormonmangel und Symptomen von Hormon-Irregularität eingesetzt werden.

Meßverfahren

Röntgenpulverdiffraktometrie (X-Ray Powder Diffraction; XRPD):

15 Die Daten wurden mit einem STOE Powder Diffraktometer STADIP mit Germanium-monochromatischer $\text{CuK}\alpha_1$ -Strahlung ($\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$) - zwischen $3^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ bzw. einem Siemens Diffraktometer D5000 mit Cu-Anode ($5^\circ \leq 2\theta \leq 50^\circ$) ermittelt.

20 IR-Spektroskopie:

Verwendet wurde ein NICOLET 20 SXB mit Photoacoustic Detector MTEC (KBr, 8t, 90 Sekunden).

Löslichkeitsuntersuchungen:

200 mg Substanz wurden bei 25°C in 50 ml Wasser (ohne und mit 0,25%
25 SDS (Natriumlaurylsulfat)) gegeben. Proben wurden nach 0,5 h, 2 h, 5 h und 24 h genommen.

Probenahme: $0,45 \mu\text{m}$ Filtervorsatz, Verdünnung 1:1 mit MeOH, HPLC.

HPLC:

30 Die Reinheitsbestimmung erfolgt nach folgender Methode:

Säule: Superspher Si 60, $250 \times 4 \text{ mm}$, $4 \mu\text{m}$

Eluent: Chloroform (3% Ethanol)/Wasser wie 96,9/0,1

Fluß: 1 ml/min

Detektion: UV (299 nm)

Auswertung: 100%-Flächennormalisierung

Headspace für Restlösungsmittel:

- 5 GC-Autosystem mit HS40 Perkin Elmer, Säule DB-Wax, 30 m x 0,23 mm, FID.

Korngrößenverteilung:

- 10 Sympatec HELOS (H0445), Trockendispergiersystem(RODOS), Druck 2 bar.

DSC:

- Perkin Elmer DSC 7 und NETZSCH DSC 200/1/F in Pan-Al, pierced lid, Stickstoff.
- 15

Die Erfindung wird durch die nun folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiele

Beispiel 1

- 20 2 kg Oxim J867 (MtBE-Solvat mit 20 bis 24 % MtBE; soweit nicht anders angegeben, sind die in den Solvaten enthaltenen Prozent an Lösungsmittel Gewichtsprozent) werden in 20 l Ethanol bei 50°C unter Rühren gelöst. Die Lösung wird in einem unter inerten Bedingungen (Stickstoff) betriebenen Sprühtrockner im Gleichstromverfahren sprühgetrocknet. Die Trockenkammer des Sprühtrockners wird mit 60 m³/h Stickstoff, der
- 25 auf 175°C vorgeheizt ist, beschickt. Anschließend wird über eine Schlauchpumpe die Lösung mit 6,4 l/h über eine Zweistoffdüse, die mit 3 bar Stickstoff als Treibgas betrieben wird, in der Trockenkammer versprüht. Die Trocknungsgasaustrittstemperatur beträgt 79°C - 83°C. Das zu mikrofemen Partikeln getrocknete Oxim J867 wird in einem Produkt-
- 30 filter vollständig aufgefangen.

Das Oxim J867 weist folgende Qualitätsparameter auf:

| | |
|-----------------------------|--|
| Restlösemittel | 0,44% Ethanol, 0,11% MtBE |
| Wasser | 0,5% |
| Korngröße | 100% < 12,5 µm 50% < 2,25 µm 10% < 0,82 µm |
| Reinheit (Gehalt an Z-Oxim) | keine Z-Isomerisierung während der thermischen Belastung: 1,7 F% (Flächenprozent) vor Trocknung 1,7 F% nach Trocknung |
| XRPD | 100% amorph - keine kristallinen Reflexe |

Beispiel 2

- 5 Zu 20 g Oxim J867 (MTBE-Solvat mit 20% - 24% MtBE) werden 50 ml Toluol gegeben. Die Substanz löst sich bei 25°C sehr schnell und vollständig auf. Zur Lösung gibt man 2,7 ml Methanol und anschließend versetzt man die Lösung mit 65 ml MtBE. Nach etwa 1 min beginnt die Rekristallisation des MtBE-Solvates. Der gesamte Prozeß verläuft bei
- 10 Raumtemperatur. Die Suspension wird 1 h bei 5°C gerührt, dann filtriert und der Filterkuchen mit 30 ml kaltem MtBE gewaschen. Nach der Trocknung beträgt die Ausbeute 84 Gew.-% des Einsatzmaterials. Das erhaltene Produkt ist wiederum ein MTBE-Solvat mit 22,3 % MtBE. Der Reinigungseffekt bezüglich der Hauptverunreinigungen wird in folgender
- 15 Tabelle sichtbar:

| | Einsatzmaterial | Rekristallisat |
|--------|-----------------|----------------|
| E-Oxim | 97,7 F% | 98,8 F% |
| Z-Oxim | 1,7 F% | 1,0 F% |
| Dioxim | 0,4 F% | 0,04 F% |

Beispiel 3

30 g MtBE-Solvat des Oxims J867 (MtBE-Solvat mit 20 bis 24 % MtBE) werden in 600 ml Wasser suspendiert und auf 70°C aufgeheizt und 30

min suspendiert. Die Suspension wird filtriert und im Luftstrom trocken-
gesaugt. Anschließend wird das Kristallisat im Vakuum 3h bei 70°C und
< 5 mbar getrocknet.

- 5 Es werden 24 g hochkristallines Oxim J867 erhalten.

Die Phasenumwandlung in heißem Wasser als auch die Trocknung füh-
ren zu keiner signifikanten Zunahme des Z-Isomeren und des Aldehyds.

| | Z-Oxim (HPLC) | Aldehyd (HPLC) |
|---|---------------|----------------|
| MTBE-Solvat des Oxims J867 | 1,58 F% | 0,17 F% |
| Hochkristallines Ansolvat des Oxims J867 | 1,61 F% | 0,13 F% |

- 10 Im XRPD wurde hinsichtlich der Intensität und Lage der Reflexe und in
der DSC hinsichtlich der Schmelzwärme eine Übereinstimmung mit den
Daten der hochkristallinen Ansolvatform des Oxims J867 nachgewiesen.

Patentansprüche

1. Amorphes 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxy-
5 methyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on (J 867), dadurch gekennzeichnet, daß keine kristallinen Reflexe im Röntgen-Pulverdiffraktogramm (XRPD) zu sehen sind (Figur 1a und 1b).
2. Amorphes 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxy-
10 methyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on, dadurch gekennzeichnet, daß die Modifikation durch das in Figur 2 dargestellte IR-Spektrum charakterisiert ist.
3. Hochkristallines 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -
15 methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on-Ansolvat.
4. Hochkristallines 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -
methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on-Ansolvat nach An-
spruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristallform durch das in
20 Figur 3 dargestellte IR-Spektrum charakterisiert ist.
5. Hochkristallines 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -
methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on-Ansolvat nach An-
spruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristallform durch das in
25 Figur 1c (Tabelle 1) dargestellte Röntgen-Pulverdiffraktogramm charakterisiert ist.
6. Kristalline Solvate von 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -
methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on, nämlich
30 das Methyl-tert.-butylether-Solvat, wobei die kristalline Form durch das in Figur 4c (Tabelle 2) dargestellte Röntgen-Pulverdiffraktogramm gekennzeichnet ist,

- das Aceton-Solvat, wobei die kristalline Form durch das in Figur 4b (Tabelle 2) dargestellte Röntgen-Pulverdiffraktogramm gekennzeichnet ist, und
- 5 das Ethanol-Solvat, wobei die kristalline Form durch das in Figur 4a (Tabelle 2) dargestellte Röntgen-Pulverdiffraktogramm gekennzeichnet ist.
7. Verfahren zur Herstellung eines kristallinen Solvats von 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-
10 estra-4,9-dien-3-on nach Anspruch 6, umfassend die folgenden Schritte:
- a) Herstellung eines Solvats von 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-
15 estra-4,9-dien-3-on und Auflösen des Solvats oberhalb der Sättigungslöslichkeit in einem Lösungsmittel, das unterschiedlich vom Solvat-Lösungsmittel ist und in welchem die Solvat-Kristallstruktur instabil ist,
- b) gegebenenfalls Zugabe eines weiteren Lösungsmittels als Rekristallisations-Inhibitor und
- 20 c) Zugabe eines Solvatbildner-Lösungsmittels und Kristallisieren des Solvats.
8. Verfahren zur Herstellung von amorphem 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-
25 estra-4,9-dien-3-on, umfassend die Trocknung des gemäß Anspruch 6 erhaltenen kristallinen Solvats von 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 β -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on unterhalb des Glasübergangspunkts der amorphen Substanz, wobei die Trocknung des Solvats während der Desolvatisierungs-
30 phase mit einer Heizrate im Produkt von mindestens 0,5°C/min oder aus einer Lösung des Solvats durch Sprühtrocknung erfolgt.
9. Verfahren zur Herstellung des hochkristallinen 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-

estra-4,9-dien-3-on-Ansolvats nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine der in Anspruch 6 genannten Solvatformen bei einer Temperatur von 50 bis 100 °C in Wasser suspendiert wird.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend amorphes 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on und/oder hochkristallines 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on-Ansolvat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Verdünnungsmittel.

11. Amorphes 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on und/oder hochkristallines 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on-Ansolvat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Anwendung als Arzneimittel.

12. Verwendung von amorphem 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on und/oder hochkristallinem 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on-Ansolvat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels für die weibliche Fertilitätskontrolle, zur Behandlung von hormonabhängigen gynäkologischen Störungen und für die Hormon-Replacement-Therapie.

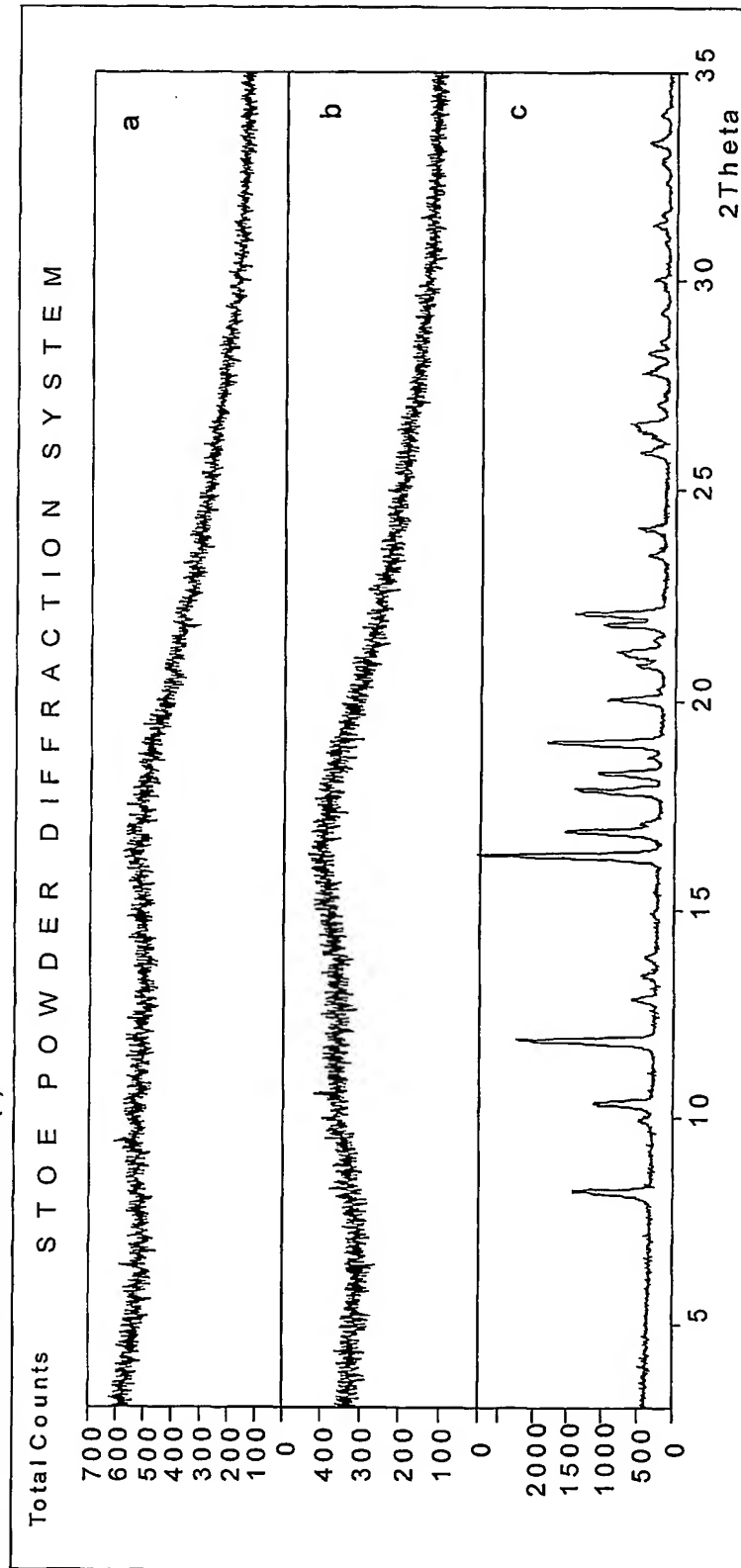
Figure 1

Röntgen-Pulverdiffraktogramm von amorphem 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on und hochkristallinem 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on-Ansolvat

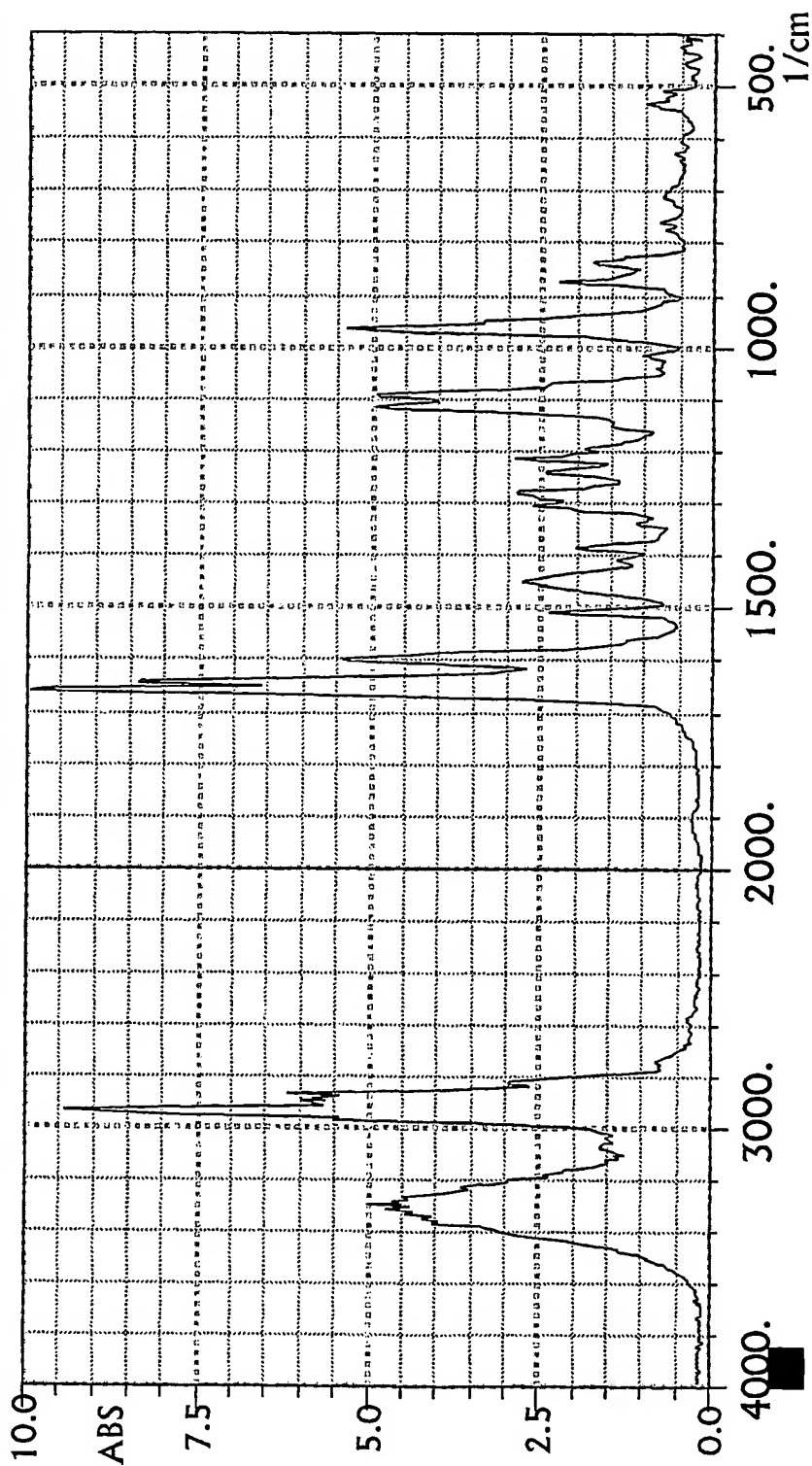
Figure 1a: amorphes Oxim J867 durch schnelle thermische Desolvatisierung von Ethanol-Solvat (a)

Figure 1b: amorphes Oxim J867 durch Sprühtrocknung aus ethanolischer Lösung (b)

Figure 1c: hochkristallines Oxim J867 (c)

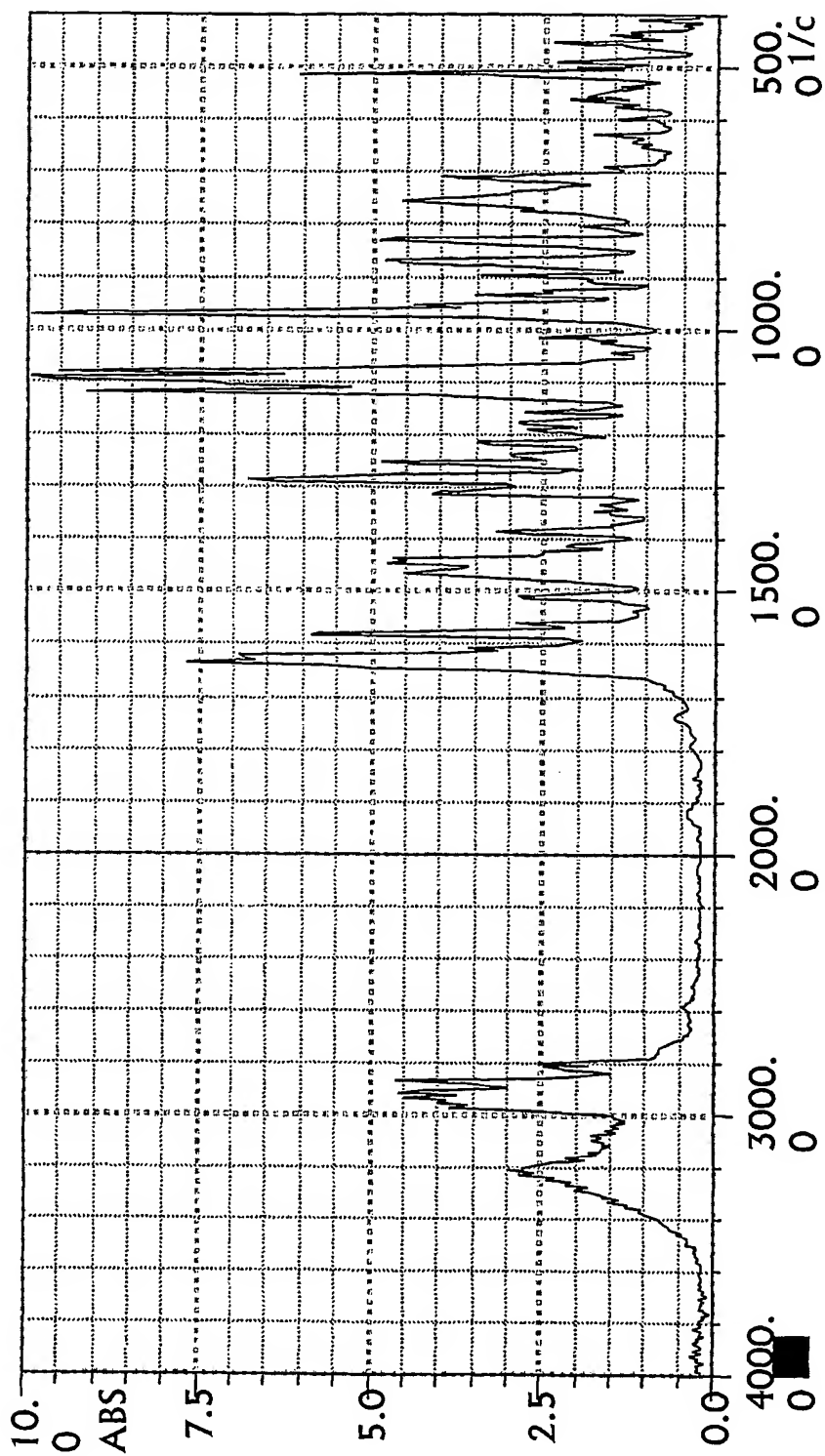


Figur 2

IR-Spektrum von amorphem 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on

Figur 3

IR-Spektrum von hochkristallinem 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on-Ansolvat



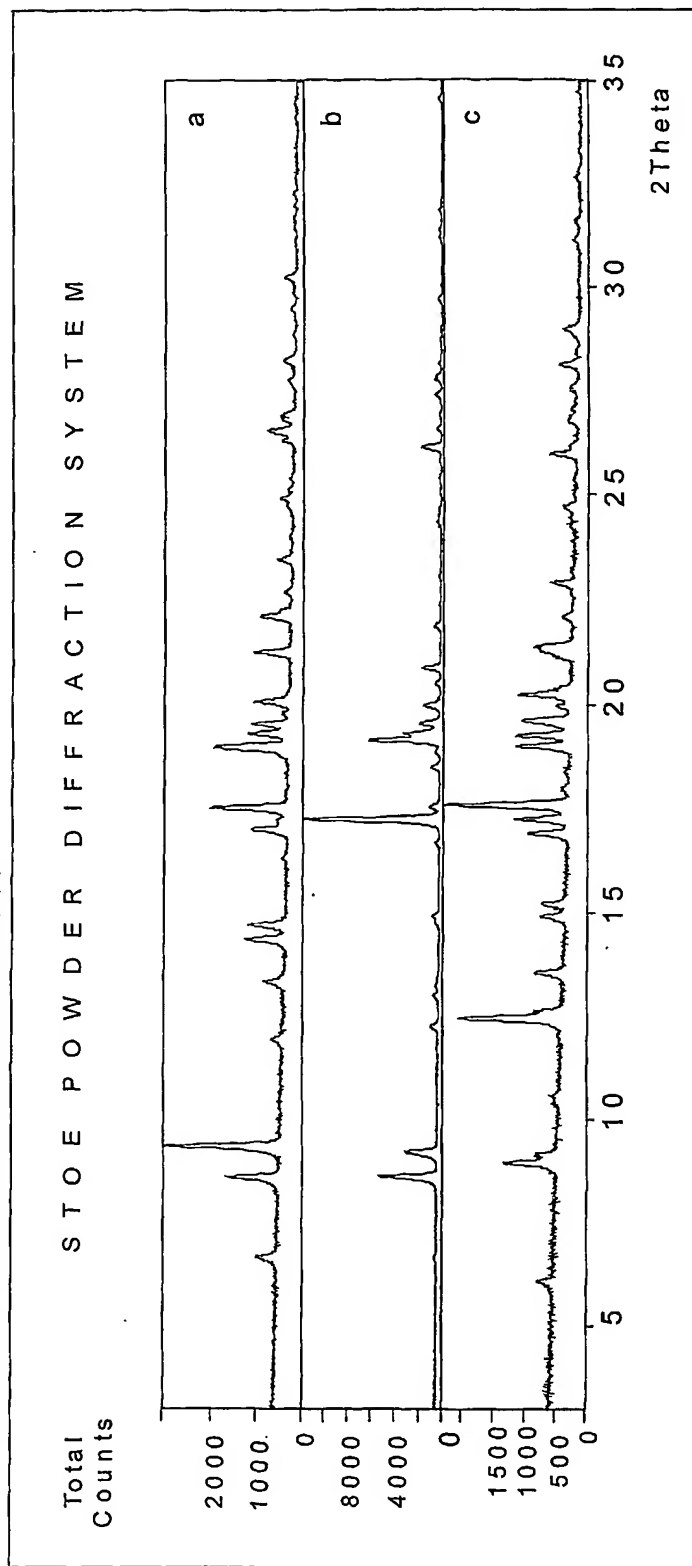
Figur 4

Röntgen-Pulverdiffraktogramme des Ethanol-Solvats, des Aceton-Solvats und des Methyl-tert.-butylether-Solvats von 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on

Figur 4a: Ethanol-Solvat (8% Ethanol) (a)

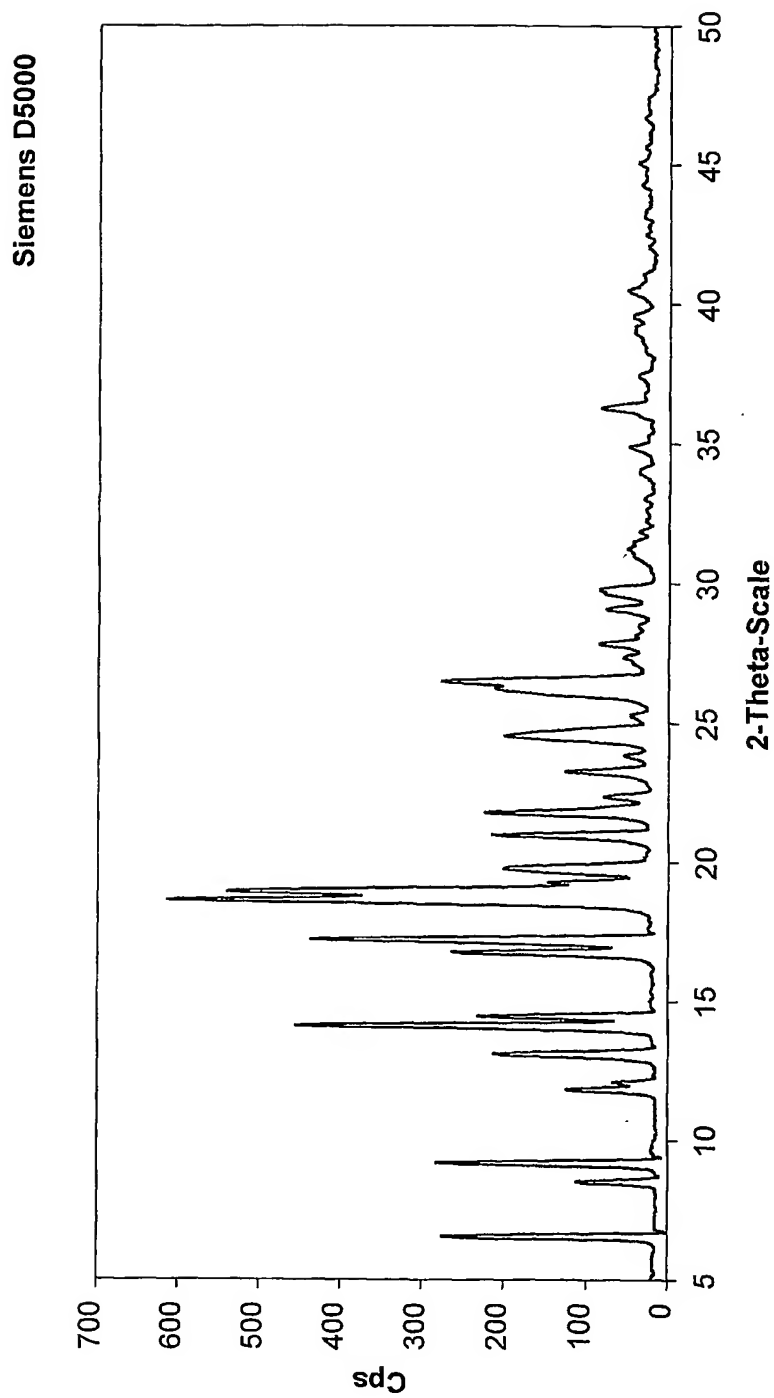
Figur 4b: Aceton-Solvat (11% Aceton) (b)

Figur 4c: Methyl-tert.-butylether-Solvat (24% MtBE) (c)



Figur 4d

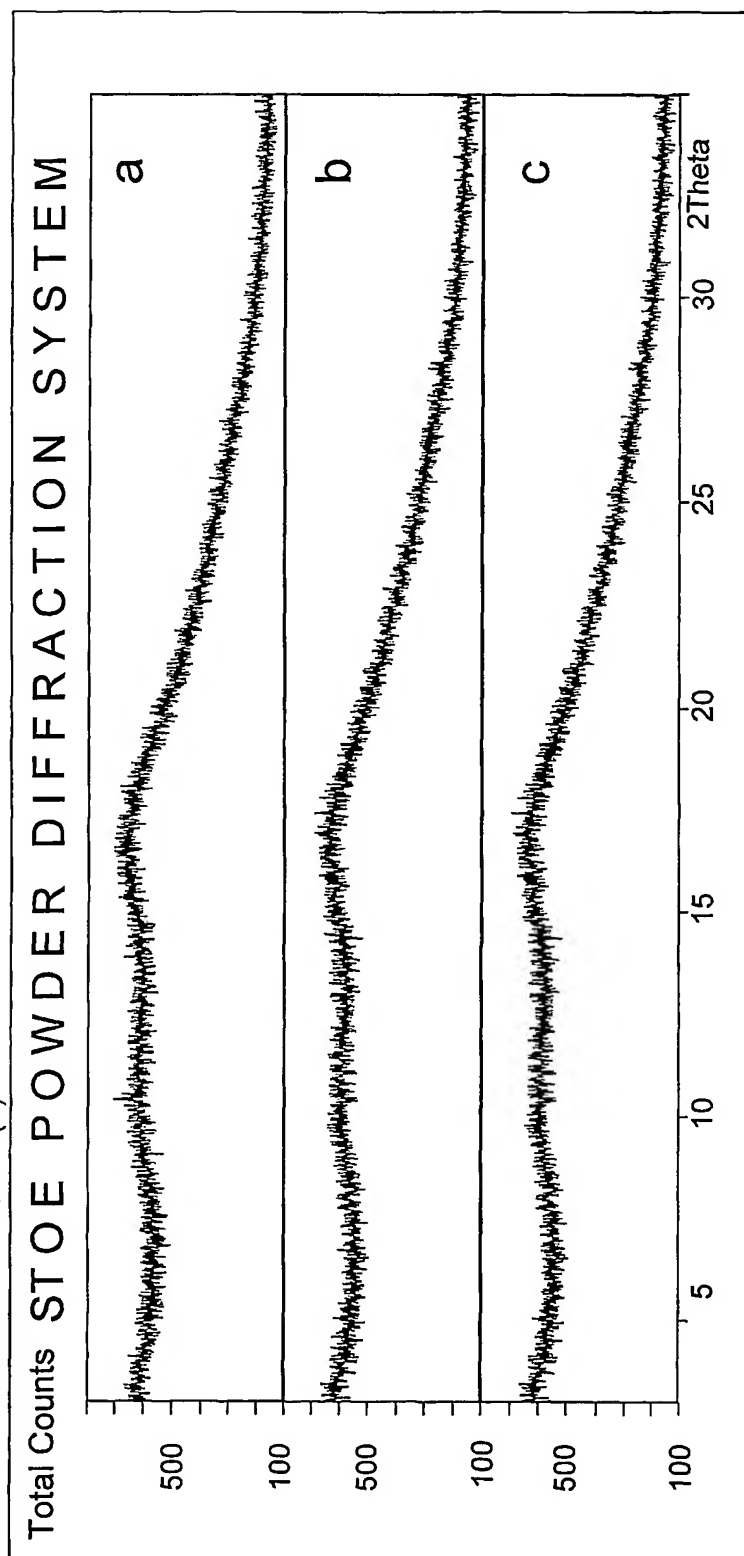
Röntgenpulverdiffraktogramm des Isopropanolsolvats (14% Isopropanol) vom 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on (EP-A-0 648 778)



Figur 5

Röntgen-Pulverdiffraktogramm von amorphem 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on

- zum Zeitpunkt 0 (Start) (a)
- nach 12 Monaten bei 25 °C (b)
- nach 12 Monaten bei 40 °C (c)



Figur 6

Löslichkeit von hochkristallinem (—■—) 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on-Ansolvat bzw. amorphem (—◆—) 11 β -[4E-(Hydroxyiminomethyl)phenyl]-17 α -methoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on in Wasser mit und ohne Tensid

